

令和元年6月24日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19664

研究課題名（和文）自閉症スペクトラム障害における脳波の信号源推定

研究課題名（英文）EEG spike source localization in autism spectrum disorder

研究代表者

板橋 尚 (Itabashi, Hisashi)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：70383073

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：自閉症スペクトラム障がいに対し脳波の信号源推定を行い、客観的診断方法を確立させることを目標とした。自閉症スペクトラム障がいの脳波における棘波の信号源推定を実施し、信号源を各個人の頭部MRI上に描写することに成功した。しかし自閉症スペクトラム障がいに特異的な所見を明らかにすることはできなかった。高密度電極の使用やMRI撮影方法の変更など、今後も研究を継続するうえで改善すべき課題が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症スペクトラム障がいの診断に客観的評価方法はない。脳波の信号源推定により特異的な所見を見出すことで自閉症スペクトラム障がいの客観的な評価方法として用いることができ、診断基準の一つとして確立できる可能性がある。現時点で特異的な所見は見いだせていないが、今後の研究により明らかにすることができれば、自閉症スペクトラム障がいの診断に寄与できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：To establish a method of objective diagnosis of Autism Spectrum Disorder (ASD), we tested EEG source localization. We succeeded in drawing the EEG source localization on each Magnetic Resonance Imaging (MRI); however, there were no specific findings in ASD participants in this study. We found some issues to improve this new method, for example using high dense electrodes and changing the way of scanning.

研究分野：小児神経学

キーワード：自閉症スペクトラム障がい 信号源推定

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障がいには根本的原因が明らかになっておらず、その診断は特徴的な行動異常に基づき行われており、客観的な評価法による診断が困難であった。自閉症スペクトラム障がいでは、MRI で下前頭回弁蓋部の体積が減少している、fMRI で下前頭回などの活動が低い、脳磁図におけるてんかん性棘波の信号源はシルビウス領域に推定された、などの報告があり、これらは自閉症スペクトラム障がいの特徴的な行動異常を説明するとともに診断の客観的な評価方法となりうる注目された。一方で自閉症スペクトラム障がいのてんかん有病率は12-46%と高く、てんかん性脳波異常も12-83%にみられると報告されており、また脳波と脳磁図の比較では脳磁図の方がより効率に脳波異常が出現することが報告されていた。しかしながら自閉症スペクトラム障がいの病態と脳波異常を関連付けられるような研究報告は皆無であった。以前に我々はてんかん性棘波の信号源推定において、脳磁図と高密度電極を用いた脳波で同等の結果が得られることを報告しており、高密度電極を用い広範囲に電極を装着し、空間分解能を高めて異常波の信号源推定を行うことで、脳磁図検査と同等の結果が得られると考えた。

本研究では、自閉症スペクトラム障がい患者に高密度電極を用いて頭皮脳波を記録し、背景波や突発性異常波の信号源推定を行うことで、自閉症スペクトラム障がいに特異的な脳波活動を明らかにし、脳波所見による診断方法の提唱を目的とした。

### 2. 研究の目的

自閉症スペクトラム障がいの診断はその行動異常に基づき行われており、客観的な診断方法はない。自閉症スペクトラム障がい患者において脳波異常が高率にみられることが報告されており、その病態に参与していることが推察されているが、関連性について十分な検討がされた研究はなかった。本研究では自閉症スペクトラム障がい患者に高密度電極を用いた頭皮脳波を計測し背景波や突発性異常波をとらえ、脳波信号源解析装置を用いて信号源推定を行う。これにより自閉症スペクトラム障がいに特異的な脳波活動を明らかにし病態との関連性を調べ、客観的な診断方法を確立させることを目標とした。

### 3. 研究の方法

獨協医科大学埼玉医療センター小児科、または子どものこころ診療センターを受診し、自閉症スペクトラム障がいを含む発達障害と診断された患者のうち、てんかんやその他の疾病の診断や治療の目的で、頭皮脳波検査を2016年4月から2019年3月の間に実施したものを対象とした。対象とする脳波に関し、覚醒、睡眠時脳波や鎮静剤使用の有無、音や光刺激の有無は問わないこととした。

脳波検査は、当初の計画では通常脳波測定に用いる10-20法の2倍以上の電極数の高密度電極による測定を行い、顔面や頸部にも電極を装着し空間分解能を高めることで焦点診断を正確に同定することを目標としていたが、当院の脳波計で脳波検査を実施する際の電極数に制限があり高密度電極による測定が不可能であることが判明した。電極数を増やすための新たな機器の購入も検討したが、予算の問題で購入は不可能であった。そのため通常10-20法の電極による脳波記録を用いて、背景波や突発性異常波に対する信号源推定を実施する方法へと計画を変更した。

頭部MRI検査は、信号源推定結果を各個人の頭部形状に沿って描写するため、当初脳波検査解析対象患者全員に対して実施する予定だったが、発達障害患者の特性等により鎮静が困難なケースも含まれ、全員に実施することは困難だった。自閉症スペクトラム障がいの診療の中で

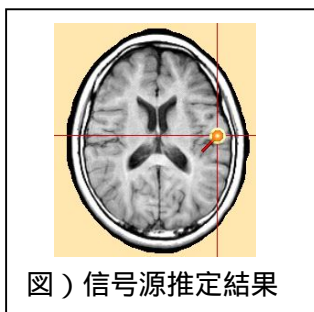
撮影した頭部 MRI に信号源推定結果を描写することとし、MRI 検査が未実施だったケースに関しては標準的な頭部モデルに信号源推定結果を描写することとした。

信号源推定は、脳波検査で得られたデータの背景活動（ 、 、 波）や突発性異常波を目視的に解析し、左右差や局在所見を中心に異常所見を抽出する。続いて脳波信号源解析装置を用いて、抽出された異常所見を近似した形状ごとに分類しノイズを除去した後、平均加算し信号源推定を行った。最終的に得られた信号源推定結果を、各個人の MRI 画像上への描写を行った。信号源推定解析ソフトは BESA Research 6.1 (BESA GmbH, Germany) を使用し、各個人の MRI 画像への描写は BESA MRI 2.0 (BESA GmbH, Germany) を使用した。

信号源推定で得られた結果をもとに、自閉症スペクトラム障がい の病態に関連した脳波異常の検討を行った。具体的には異常波の解析により解剖学的に下前頭回やシルビウス領域などの、自閉症スペクトラム障がい の臨床症状と関連した部位に局在する信号源が推定されるかどうかを検討し、これまで経験的に行われてきた自閉症スペクトラム障がい の診断においてこの結果を客観的評価方法として臨床の場で用いることを目指した。

#### 4 . 研究成果

獨協医科大学埼玉医療センター小児科、または子どものこころ診療センターを受診し、自閉症スペクトラム障がいを含む発達障害と診断された患者のうち、2016 年 4 月から 2019 年 3 月の期間にてんかんやその他の疾病の診断や治療の目的で、外来頭皮脳波検査を実施した患者 13 名を対象とした。年齢は 2 歳から 17 歳（中央値：9 歳）、男 5 名。そのうち、MRI 検査が実施されたのは 8 名だった。脳波検査を目視的に判読した結果、背景活動や突発性異常波などの



異常所見を抽出できなかったものが 6 名、背景活動や突発性異常波の左右差や局在所見がなかったものが 4 名で信号源推定の実施対象から除外した。最終的に 3 名に対し信号源推定を実施した。信号源推定を実施した脳波異常の対象は、3 名ともてんかんに起因すると思われる突発性異常波であった。3 名のうち各個人の MRI 画像に信号源推定結果を描写できたのは 2 名だった。MRI 画像への信号源推定結果の代表的画像を図に示す。2 名の信号源推定結果はそれぞれ左上側頭回、左中前頭回付近であった。

今回の研究では、自閉症スペクトラム障がい児に共通する特徴的な信号源推定結果を議論するための十分なデータを得ることができなかった。理由として、以下が挙げられる。

- (1) 信号源推定を実施するための脳波異常所見がみられない、または左右差や局在所見がないため、信号源推定自体を実施できない症例の存在
- (2) 当初予定していた高密度電極での脳波記録ができず、空間分解能が低いデータの解析となっており、信頼度が低いデータとなってしまった。
- (3) 鎮静の使用などの問題で、頭部 MRI 画像のない症例が存在した。
- (4) 各個人の頭部 MRI 画像への信号源推定結果の描写を実施したが、各個人の頭部において脳波電極位置と MRI 画像の精密な空間位置調整を実施できず、解剖学的位置のずれが生じている。
- (5) MRI において細かいスライスで撮像しておらず、ソフトで再構成する際にゆがみが生じており、解剖学的位置のずれが生じている。

本研究を実施していくにあたり当初の研究計画が甘かったこと、また計画のずれを修正するための有効な対策を講じることができなかったこと、など課題が多く残った。今後、徐々にこ

これらの課題を修正しながら、自閉症スペクトラム障がいの客観的診断方法の確立を目指していく。また本研究で自閉症スペクトラム障がいの臨床症状を検討していく中で、てんかん併存の自閉症スペクトラム障がいを含む発達障害で、明らかにある種類の抗てんかん薬で精神症状が出現するリスクが高いことが明らかとなり、当初の計画とは違う予想外の結果を得ることができ、並行して今後も研究を進めていく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計2件)

発表者名：尾野 花純

演題名：小児てんかん患者のレベチラセタムによる精神症状

学会名：第121回日本小児科学会学術集会

発表年：2018年

発表者名：板橋 尚

演題名：小児てんかん患者におけるレベチラセタム(LEV)投与による精神症状の検討

学会名：日本小児科学会埼玉地方会

発表年：2017年

## 6. 研究組織

(1) 研究協力者氏名：尾野 花純

ローマ字氏名：Kasumi Ono

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。